# Майконил



## Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

## Форма выпуска:

| ***Раствор для инфузий*** | **1 мл** |
|---|---|
| флуконазол | 2 мг |

100 мл - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

## Фармакологические свойства:

***Фармакодинамика***

Представитель класса производных триазола. Обладает высокоспецифичным действием, ингибируя активность цитохрома Р450 грибов. Блокирует превращение ланостерола клеток грибов в эргостерол; увеличивает проницаемость клеточной мембраны.

Флуконазол, являясь высокоизбирательным для цитохрома Р450 грибов, практически не угнетает эти ферменты в организме человека (в сравнении с итраконазолом, клотримазолом, эконазолом и кетоконазолом в меньшей степени подавляет зависимые от цитохрома Р450 окислительные процессы в микросомах печени человека). Не обладает антиандрогенной активностью.

Активен при оппортунистических микозах, в том числе вызванных Candida spp. (включая генерализованные формы кандидоза на фоне иммунодепрессии), Cryptococcus neoformans и Coccidioides immitis (включая внутричерепные инфекции), Microsporum spp. и Trichophyton spp.; при эндемических микозах, вызванных Blastomyces dermatidis, Histoplasma capsulatum (в том числе при иммунодепрессии).

***Фармакокинетика***

После в/в введения флуконазол хорошо проникает в ткани и жидкости организма.

*Распределение.* Концентрация в плазме находится в прямой пропорциональной зависимости от дозы. Концентрация активного вещества в грудном молоке, суставной жидкости, слюне, мокроте и перитонеальной жидкости аналогичны таковым в плазме.

В потовой жидкости, эпидермисе и роговом слое (селективное накопление) достигаются концентрации, превышающие сывороточные.

Хорошо проникает в спинномозговую жидкость, при грибковом менингите концентрация в спинномозговой жидкости составляет около 85% от таковой в плазме.

90%-ная равновесная концентрация флуконазола в плазме ($C_{ss}$) достигаются к 4-5 дню. Введение "ударной" дозы (в первый день), в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достичь концентрацию, соответствующую 90% С

$^{ss}$, ко 2 дню.

Кажущийся $V_d$ приближается к общему содержанию жидкости в организме. Связь с белками плазмы низкая -11-12%.

*Метаболизм и выведение.* $T_{1/2}$ - 30 ч. Является ингибитором изофермента CYP2C9 в печени. Выводится, преимущественно, почками (80 % - в неизмененном виде, 11% - в виде метаболитов). Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Фармакокинетика флуконазола существенно зависит от функционального состояния почек, при этом существует обратная зависимость между Т и клиренсом креатинина (КК). После гемодиализа, в течение 3 ч, концентрация флуконазола в плазме снижается на 50%. Фармакокинетика флуконазола сходна при в/в введении и приеме внутрь, что позволяет легко переходить с одного вида применения на другой.

## Показания к применению:

— криптококкоз, включая криптококковый менингит и инфекции другой локализации (например, легких, кожи), как у больных с нормальным иммунным ответом, так и у больных с различными формами иммунодепрессии (в том числе у больных СПИДом, при трансплантации органов); поддерживающая терапия с целью профилактики рецидивов криптококкоза у больных СПИДом;

— генерализованный кандидоз, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивной кандидозной инфекции, такие как инфекции брюшины, эндокарда, глаз, бронхолегочной системы и мочевых путей, в том числе у больных со злокачественными опухолями, находящихся в отделениях интенсивной терапии, больных, получающих цитотоксические или иммунодепрессивные средства, а также у больных с другими факторами, предрасполагающими к развитию кандидоза;

— профилактика кандидоза при наличии высокого риска генерализованной инфекции, например у больных с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией;

— глубокие эндемические микозы (кокцидиомикоз и гистоплазмоз) у больных с нормальным иммунитетом;

— орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода и слизистых оболочек у детей.

## Относится к болезням:

- Бронхит
- Инфекции
- Менингит
- Микоз
- Опухоли
- Эндокардит

## Противопоказания:

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, а также к другим противогрибковым средствам - производным азола; одновременное применение терфенадина (на фоне постоянного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более) или астемизола; период лактации.

*С осторожностью.* Печеночная недостаточность, появление сыпи на фоне применения флуконазола у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями, одновременный применение терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут, потенциально проаритмогенные состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, одновременное применение лекарственных средств, вызывающих аритмии, одновременный прием с рифабутином и другими индукторами цитохрома Р450, ацетилсалициловой кислотой), беременность.

## Способ применения и дозы:

Раствор для инфузий вводят в/в капельно со скоростью не более 200 мг/ч. Суточная доза флуконазола зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При переводе с в/в введения на применение препарата в форме, предназначенной для приема внутрь, и наоборот, нет необходимости изменять суточную дозу.

Раствор для инфузий совместим с 20% раствором декстрозы, раствором Рингера, раствором Хартмана, 5% раствором декстрозы и 0.9% раствором калия хлорида, 4.2% раствором натрия гидрокарбоната, 0.9% раствором натрия хлорида. Инфузии можно проводить с помощью обычных наборов для трансфузии, используя один из перечисленных выше растворителей.

Взрослые. При криптококковом менингите и криптококковых инфекциях других локализаций в первый день назначают, в среднем, 400 мг флуконазола, а затем продолжают лечение в дозе 200-400 мг 1 раз в сут. Продолжительность лечения при криптококковых инфекциях зависит от клинической эффективности,

подтвержденной микологическим исследованием; при криптококковом менингите его, обычно, продолжают минимум 6-8 недель.

Для профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИДом после завершения полного курса первичного лечения терапию флуконазолом в дозе 200 мг/сут можно продолжать в течение очень длительного срока (возможен переход на пероральную форму).

При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях доза составляет, в среднем, 400 мг в первые сутки, а затем - по 200 мг в сутки. При недостаточной клинической эффективности доза флуконазола может быть увеличена до 400 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности.

Для профилактики кандидоза при наличии высокого риска генерализованной инфекции, например у больных с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг 1 раз/сут. Флуконазол назначают за несколько дней до ожидаемого появления нейтропении и после увеличения числа нейтрофилов более 1000/мкл лечение продолжают еще в течение 7 сут.

При глубоких эндемических микозах может потребоваться применение препарата в дозе 200-400 мг/сут в течение до 2-х лет. Длительность терапии определяют индивидуально; она составляет при кокцидиоидомикозе - 11-24 месяцев, при гистоплазмозе - 3-17 месяцев (возможен переход на пероральную форму).

Дети. У детей, как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. У детей препарат не следует применять в суточной дозе, которая превышала бы таковую у взрослых, то есть не более 400 мг в сутки. Препарат применяют ежедневно 1 раз/сут. При необходимости проведения длительной терапии возможен переход на пероральную форму флуконазола.

При криптококковом менингите и криптококковых инфекциях других локализаций, а также при генерализованном кандидозе у детей рекомендуемая доза составляет 6-12 мг/кг/сут, в зависимости от тяжести заболевания. Длительность терапии - в течение 10-12 недель (до лабораторного подтверждения отсутствия возбудителей в ликворе).

Для профилактики рецидива криптококкового менингита у детей, больных СПИДом, после завершения полного курса первичного лечения терапию флуконазолом в дозе 6 мг/кг/сут можно продолжать в течение длительного срока.

При орофарингеальном кандидозе у детей рекомендуемая доза составляет 6 мг/кг/сут в первый день, далее ежедневно по 3 мг/кг/сут, однократно. Длительность терапии - в течение не менее 2 недель.

При кандидозе слизистых оболочек у детей рекомендуемая доза флуконазола составляет 3 мг/кг/сут. В первый день может быть назначена ударная доза 6 мг/кг с целью более быстрого достижения постоянных равновесных концентраций. Длительность терапии - не менее 3 недель.

При кандидозе пищевода у детей флуконазол назначается однократно в дозе 3 мг/кг/сут. В первый день может быть назначена ударная доза 6 мг/кг/сут. В зависимости от тяжести заболевания доза может быть повышена до 6-12 мг/кг/сут. Длительность терапии - не менее 3 недель и еще в течение 2 недель после регрессии симптомов.

Для профилактики грибковых инфекций у детей со сниженным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, флуконазол назначается однократно в дозе 3-12 мг/кг/сут. Длительность терапии - до устранения индуцированной нейтропении.

Применение препарата у детей в возрасте до 4 недель. Следует иметь в виду, что у новорожденных флуконазол выводится медленно. Первые 2 недели жизни препарат назначают в той же дозе (в мг/кг), что и детям более старшего возраста, но с интервалом 72 ч. Детям в возрасте 3-х и 4-х недель ту же дозу вводят с интервалом 48 ч.

Пожилые люди. При отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычного режима дозирования препарата.

Больные с нарушениями функции почек. При КК менее 50 мл/мин требуется коррекция режима дозирования.

Флуконазол выводится в основном с мочой в неизмененном виде. При однократном применении изменение дозы не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек при многократном применении препарата следует первоначально ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг, после чего суточную дозу (в зависимости от показаний) определяют по следующей таблице:

| **Клиренс креатинина (мл/мин)** | **Процент рекомендуемой дозы** |
|---|---|
| > 50 | 100% |
| ≤ 50 (без диализа) | 50% |
| Больные, находящиеся на постоянном диализе | 100 % после каждого сеанса диализа |

У детей с нарушениями функции почек суточную дозу препарата следует уменьшить (в той же пропорциональной

зависимости, что и у взрослых), в соответствие со степенью выраженности почечной недостаточности.

Раствор препарата содержит 0.9% натрия хлорида; в каждом флаконе на 100 мл содержится по 15 ммоль $Na^+$(ионов натрия) и $CL^-$(ионов хлорида), следовательно, у больных, которым требуется ограничение потребления натрия или жидкости, необходимо учитывать скорость введения жидкости.

## Побочное действие:

Флуконазол, как правило, хорошо переносится.

В зависимости от частоты возникновения выделяют следующие группы побочных эффектов: часто - более 1%, нечасто – 0.1-1%, редко -0.01-0.1%; очень редко - менее 0.01%.

*Аллергические реакции:* нечасто - кожная сыпь, редко - мультиформная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактоидные реакции (в том числе ангионевротический отек, отек лица, крапивница, зуд кожи).

*Со стороны центральной нервной системы:* нечасто - головная боль, головокружение, редко - судороги.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* нечасто - тошнота, диарея, метеоризм, боль в животе, изменение вкуса, рвота, редко - нарушение функции печени (желтуха, гипербилирубинемия, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфотазы (ЩФ), гепатит, гепатоцеллюлярный некроз), в том числе с летальным исходом.

*Со стороны органов кроветворения:* редко - лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* редко - удлинение интервала QT, очень редко -мерцание/трепетание желудочков.

*Прочие:* редко - нарушение функции почек, алопеция, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

## Передозировка:

*Симптомы:* галлюцинации, параноидальное поведение.

*Лечение:* симптоматическое, форсированный диурез. Гемодиализ в течение 3 ч снижает концентрацию в плазме, приблизительно, на 50%.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

Следует избегать применения флуконазола при беременности, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза применения флуконазола для матери значительно превышает возможный риск для плода. Поскольку концентрация флуконазола в грудном молоке и в плазме одинакова, применять препарат в период грудного вскармливания противопоказано.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

*Антикоагулянты.* Флуконазол увеличивает протромбиновое время непрямых антикоагулянтов - производных кумарина (например, варфарина) в среднем на 12%, поэтому необходим тщательный контроль протромбинового времени у больных, принимающих флуконазол и непрямых антикоагулянтов - производных кумарина.

*Пероральные гипогликемические препараты, производные сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид).* При их одновременном применении с флуконазолом $T_{1/2}$ пероральных гипогликемических препаратов, производных сульфонилмочевины, удлиняется, что может привести к развитию гипогликемии. Следует периодически контролировать концентрацию глюкозы в крови и, при необходимости, производить коррекцию дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

*Гидрохлоротиазид* увеличивает концентрацию флуконазола в плазме на 40%, но это не требует изменения режима дозирования флуконазола у больных, получающих одновременно диуретики.

*Фенитоин.* Одновременное применение флуконазола и фенитоина сопровождается повышением концентрации последнего в клинически значимой степени. Поэтому необходимо мониторирование концентрации фенитоина и подбор его дозы для обеспечения терапевтической концентрации в плазме.

*Пероральные контрацептивы.* Многократное применение флуконазола (в дозах 50-200 мг) не оказывает влияния на

эффективность комбинированных пероральных контрацептивов.

*Рифампицин.* Одновременное применение флуконазола и рифампицина привело к снижению на 25% AUC и на 20% длительности $T_{1/2}$ флуконазола. При одновременном применении рифампицина и флуконазола, необходимо учитывать дозу флуконазола.

*Циклоспорин.* При лечении флуконазолом рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в крови.

*Теофиллин.* Флуконазол удлиняет период полувыведения теофиллина и увеличивает риск развития интоксикации (необходима коррекция его дозы).

*Терфенадин.* Одновременное применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и более противопоказан. Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином необходимо проводить под тщательным контролем врача.

*Цизаприд.* При одновременном применении флуконазола и цизаприда - нежелательные реакции со стороны сердца, включая пароксизмы желудочковой тахикардии (torsade de pointes).

*Рифабутин.* Одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению плазменных концентраций последнего. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита. Больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать.

*Такролимус.* Флуконазол повышает плазменную концентрацию такролимуса, в связи с чем, возрастает риск нефротоксического действия.

*Зидовудин.* У больных, получающих комбинацию флуконазола и зидовудина наблюдается увеличение плазменной концентрации зидовудина, которое вызвано снижением превращения последнего в его главный метаболит, поэтому следует ожидать увеличения побочных эффектов зидовудина.

*Мидазолам.* Флуконазол повышает плазменную концентрацию мидазолама, в связи с чем, повышается риск развития психомоторных эффектов (наиболее выражено при применении флуконазола внутрь, чем в/в).

## Особые указания и меры предосторожности:

Лечение необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам.

Лечение можно начинать при отсутствии результатов посева или других лабораторных анализов, но при их наличии рекомендуется соответствующая коррекция противогрибковой терапии.

В ходе лечения необходимо контролировать показатели крови (клеточный состав, свертываемость), функцию почек и печени. Необходим контроль протромбинового индекса при одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами - производными кумарина. При возникновении нарушения функции почек и печени следует прекратить применение препарата. В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени.

В случае гепатотоксических эффектов, связанных с флуконазолом, не отмечено зависимости их развития от общей суточной дозы, длительности терапии, пола и возраста больного. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии. При появлении клинических признаков поражения печени, которые могут быть связаны с флуконазолом, препарат следует отменить. Больные СПИДом более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. В тех случаях, когда у больных с поверхностной грибковой инфекцией развивается сыпь и она расценивается как определенно связанная с флуконазолом, препарат следует отменить. При появлении сыпи у больных с системными грибковыми инфекциями, больных следует тщательно наблюдать и при появлении буллезных изменений или многоформной эритемы флуконазол необходимо отменить.

Рекомендуется осуществлять контроль концентрации циклоспорина в крови у пациентов, получающих флуконазол, так как у больных с пересаженной почкой применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному увеличению концентрации циклоспорина в плазме. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении флуконазола с цизапридом, рифабутином или другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома Р450.

*Влияние на способность управлять механизмами и автомобилем.* В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

***При нарушениях функции почек***

С осторожностью при нарушениях функции почек. При КК менее 50 мл/мин требуется коррекция режима дозирования.

В ходе лечения необходимо контролировать функцию почек. При возникновении нарушения функции почек следует прекратить применение препарата.

***При нарушениях функции печени***

С осторожностью: печеночная недостаточность.

В ходе лечения необходимо контролировать функцию печени. При возникновении нарушения функции печени следует прекратить применение препарата. В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени.

В случае гепатотоксических эффектов, связанных с флуконазолом, не отмечено зависимости их развития от общей суточной дозы, длительности терапии, пола и возраста больного. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии. При появлении клинических признаков поражения печени, которые могут быть связаны с флуконазолом, препарат следует отменить.

***Применение в пожилом возрасте***

При отсутствии нарушений функции почек у пожилых людей препарат следует назначать в обычном режиме дозирования.

***Применение в детском возрасте***

Применение возможно согласно режиму дозирования.

## Условия хранения:

Препарат хранят в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Не использовать после истечения срока годности.

## Срок годности:

3 года.

## Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

**Источник:** http://drugs.thead.ru/Maykonil